

**ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА АСТМА/ХОЗЛ ПЕРЕХРЕСТ З ТА БЕЗ ОЖИРІННЯ З УРАХУВАННЯМ ПОЛІМОРФНОГО ВАРІАНТА C646G ГЕНА NR3C1 (RS41423247)****О.А. Гуйванюк, Г.Я. Ступницька**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

**Ключові слова:** астма, хронічне обструктивне захворювання легень, ожиріння, генотип, лікування.

Буковинський медичний вісник. 2022. Т. 26, № 3 (103). С. 30-35.

**DOI:** 10.24061/2413-0737.XXVI.3.103.2022.6

**E-mail:**

olyanesterovska11@gmail.com,  
dumanna77@gmail.com

**Резюме. Мета роботи** – оцінка можливості використання поліморфного варіанта C646G гена NR3C1 (rs41423247) для персоналізованого призначення комбінованої терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами (іГКС) та  $\beta_2$ -агоністами пролонгованої дії у пацієнтів з астма/ХОЗЛ перехрестом (АХП) з та без ожиріння.

**Матеріал і методи.** Обстежено 40 хворих на АХП (17 пацієнтів з  $IMT < 30$  та 23 – з ожирінням ( $IMT \geq 30$ )), які отримали комбіноване лікування з використанням пролонгованих  $\beta_2$ -агоністів та іГКС. Аналіз результатів лікування проводили за САТ-тестом, опитувальником контролю над астмою (Asthma Control Questionnaire-5 – АСQ-5) та індексом BODE з урахуванням генетичних маркерів через місяць від початку лікування. Для оцінки розподілу генотипів і алелів між групами використовували бічний тест Пірсона хі-квадрат ( $\chi^2$ ) та величину відношення шансів (ВШ) у межах 95% довірчого інтервалу (ДІ). Математичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми SPSS (Statistical Package for Social Science Statistics) 16.0.

**Результати.** Аналіз отриманих результатів продемонстрував, що у групі пацієнтів, які відзначали погіршення стану за шкалою САТ-тесту, виявлено високу частоту генотипу GG (80,00%), що вірогідно відрізнялася [ $\chi^2=17,293$ ;  $p < 0,001$ ] від такої у групі пацієнтів із позитивною динамікою САТ, у яких генотип GG взагалі не траплявся. Частота алеля G у хворих із відсутністю покращення за шкалою САТ становила 0,96, алеля C – 0,44; у хворих із позитивною динамікою за шкалою САТ дані цифри становили 0,4 та 1 відповідно [ $\chi^2=7,721$ ;  $p=0,006$ ;  $BP=5,000$ ; 95%ДІ: 1,547-16,163]. При аналізі динаміки кількості балів, отриманих за АСQ-5, результати були зіставними з такими, отриманими при оцінці САТ тесту.

У пацієнтів із негативною та відсутньою динамікою індексу BODE генотип GG був виявлений у 50,00% випадків порівняно із 12,5 % випадків в осіб із позитивною динамікою індексу BODE, різниця вірогідна [ $\chi^2=5,943$ ,  $p=0,015$ ;  $BP=7,000$  (95 % ДІ: 1,300-37,705)]. У групі хворих на АХП з ожирінням 94,44% пацієнтів із негативною або відсутньою динамікою за індексом BODE були носіями алеля G [ $\chi^2=8,074$ ,  $p=0,005$ ], у той час як у групі пацієнтів з АХП з нормальною/надмірною масою тіла негативну динаміку індексу BODE виявлено у всіх пацієнтів даної групи, у яких визначався генотип GG [ $\chi^2=6,679$ ;  $p=0,016$ ]. У пацієнтів із негативною та відсутньою динамікою індексу BODE генотип GG виявлений у 59,1%, у той час як у групі пацієнтів з позитивною динамікою індексу BODE осіб із генотипом GG не виявлено [ $\chi^2=12,472$ ,  $p < 0,001$ ;  $BP=24,556$  (95 % ДІ: 2,752-219,100)]. Серед обстежених нами пацієнтів із АХП всього виявлено 14 осіб із генотипом GG за геном NR3C1 (rs41423247), у 13 з яких (92,85%) відзначена нульова або негативна динаміка стану на тлі застосування комбінованої терапії іГКС та  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії, згідно з оцінкою індексу BODE. При аналізі змін індексу BODE у пацієнтів без ожиріння ( $IMT < 30$ ) при застосуванні схеми іГКС +  $\beta_2$ -агоністи тривалої дії негативну динаміку індексу BODE виявлено у 4 із 17 пацієнтів: 2 пацієнти із генотипом CG та 2 – із генотипом GG [ $\chi^2=3,767$ ,  $p=0,05$ ]. У групі хворих на АХП та ожирінням ( $IMT \geq 30$ ) за наявності генотипу GG спостерігалися прогресуючий перебіг захворювання або нульова динаміка на тлі призначеного лікування згідно з оцінкою індексу BODE. Водночас серед пацієнтів цієї ж групи з позитивною динамікою у відповідь на лікування за оцінкою індексу BODE, хворих із генотипом GG за геном NR3C1 (rs41423247) не виявлено [ $\chi^2=5,856$ ,  $p=0,016$ ].

**Висновки.** Результати дослідження демонструють, що серед хворих на

## Оригінальні дослідження

астму/ХОЗЛ перехрест та супутнім ожирінням кількість осіб із генотипом GG за геном NR3C1 (rs41423247) є достовірно більшою, ніж у пацієнтів з астмою/ХОЗЛ перехрестом та нормальною/надмірною масою тіла. Генотип GG за геном NR3C1 (rs41423247) асоційований із негативною динамікою при застосуванні комбінованої терапії іГКС та  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії, та може слугувати прогностичним маркером для оцінки ризику відсутності ефекту від терапії за даною схемою перед її початком у хворих на астму/ХОЗЛ перехрест, особливо за коморбідності астма/ХОЗЛ перехрестом та ожиріння.

## EVALUATION OF TREATMENT EFFECTIVENESS OF ASTHMA/COPD OVERLAP IN PATIENTS WITH AND WITHOUT OBESITY CONSIDERING THE POLYMORPHIC VARIANT C646G OF THE NR3C1 GENE (RS41423247)

O.A. Huivaniuk, H.Y. Stupnytska

**Key words:** asthma, COPD, obesity, genotype, treatment.

Bukovinian Medical Herald.

2022. V. 26, № 3 (103). P. 30-35.

**Resume. The Aim.** The current study evaluates the possibility of using the C646G polymorphic variant of the NR3C1 gene (rs41423247) for the personalized administration of combination therapy with inhaled glucocorticosteroids (iGCs) and long-acting  $\beta_2$ -agonists in patients with asthma/COPD overlap (ACO) with and without obesity.

**Material and methods.** Forty patients with ACO were included (17 patients with BMI < 30 and 23 with obesity (BMI  $\geq$  30) to received combined treatment with the use of prolonged  $\beta_2$ -agonists and ICS. The CAT test, the asthma control questionnaire (Asthma Control Questionnaire-5 — ACQ-5) and the BODE index were used to analyze treatment outcomes, with genetic markers being considered one month after the study began. To assess the distribution of genotypes and alleles between groups, we used the two-tailed Pearson chi-square test ( $\chi^2$ ) and the odds ratio (OR) in the 95% confidence interval (CI). Mathematical processing of the obtained data was performed using the SPSS (Statistical Package for Social Science Statistics) 16,0 programs.

**Results.** The analysis of the obtained results revealed that a significant frequency of the GG genotype (80,00%) was observed in the group of patients who noted progressive deterioration of the symptom according to the CAT test, which significantly differed [ $\chi^2=17,293$ ;  $p<0,001$ ] from that in the group of patients with positive CAT dynamics, in whom the GG genotype did not occur at all. In patients with no improvement on the CAT scale, the rate of the G allele was 0,96, and the rate of the C allele was 0,44; in patients with positive dynamics on the CAT scale, these numbers were 0,4 and 1, respectively [ $\chi^2=7,721$ ;  $p=0,006$ ; BP=5,000; 95% CI: 1,547-16,163]. The results of analyzing the dynamics of the number of points obtained for the ACQ-5 were comparable to those obtained when the CAT test was evaluated. The GG genotype was found in 50,00% of patients with negative or complete absence dynamics of the BODE index, compared with 12,5% of patients with positive dynamics [ $\chi^2=5,943$ ,  $p=0,015$ ; BP=7,000 (95 % ДІ: 1,300-37,705)]. In the group of ACO patients with obesity, 94,44% of patients with negative or absent BODE index dynamics were carriers of the G allele [ $\chi^2=8,074$ ,  $p=0,005$ ], whereas in the group of ACO patients with normal/overweight body weight, all patients with the GG genotype had negative BODE index dynamics [ $\chi^2=6,679$ ;  $p=0,016$ ]. The GG genotype was found in 59,1% of patients with negative and absent dynamics of the BODE index, but not in any patient with positive dynamics of the BODE index [ $\chi^2=12,472$ ,  $p<0,001$ ; BP=24,556 (95 % ДІ: 2,752-219,100)]. Among the ACO patients studied, we identified 14 people with the GG genotype for the NR3C1 gene (rs41423247), 13 of whom (92,85%) had zero or negative dynamics of the condition in combined therapy with ICS and long-acting  $\beta_2$  agonists, according to the BODE index estimate. When the changes in the BODE index in non-obese patients (BMI<30) were studied when the long-acting  $\beta_2$ -agonists + ICS regimen was used, four of seventeen patients had negative BODE index dynamics: two with the CG genotype and two with the GG genotype [ $\chi^2=3,767$ ,  $p=0,05$ ]. In the presence of the GG genotype, patients with ACO and obesity (BMI $\geq$ 30) experienced a progressive

course of the disease or zero dynamics in response to the prescribed treatment. Simultaneously, according to the BODE index, there were no patients in the same group with the GG genotype for the NR3C1 (rs41423247) gene who had positive dynamics in response to treatment [ $\chi^2=5,856, p=0,016$ ].

**Conclusions.** The study's findings show that the number of people with the GG genotype for the NR3C1 gene (rs41423247) is significantly higher in patients with ACO and obesity than in patients with ACO and normal/overweight body weight. The GG genotype of the NR3C1 gene (rs41423247) is associated with negative dynamics in the application of combined therapy of ICS and long-acting 2-agonists, and can serve as a prognostic marker for assessing the risk of lack of effect from therapy according to this scheme prior to its initiation in patients with ACO, particularly in the presence of ACO and obesity comorbidities.

**Вступ.** Незважаючи на те, що на даний час немає чіткого терапевтичного підходу для ведення пацієнтів із поєднаним перебігом бронхіальної астми (БА) та хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), одним із важливих елементів комплексної терапії таких хворих є призначення глюкокортикостероїдів (ГК). Так, згідно з настановами Європейського респіраторного товариства (ERS, 2021), лікувальна тактика пацієнтів із діагнозом «астма / ХОЗЛ перехрест» (АХП), насамперед, передбачає застосування комбінації інгаляційних ГК (іГКС) та  $\beta_2$ -агоніста тривалої дії. Терапія ІКС у даній групі хворих вважається обов'язковою для зниження ризику розвитку тяжких загострень та смерті [1]. Однак біологічна дія ГК є складною, а їх ефекти визначаються індивідуально [2-7]. Тому актуальним залишається пошук маркерів, які допоможуть спрогнозувати відповідь на терапію першої лінії у пацієнтів з АХП перед початком її призначення.

**Мета дослідження** – оцінка можливості використання поліморфного варіанта C646G гена NR3C1 (rs41423247) для персоналізованого призначення комбінованої терапії іГКС та  $\beta_2$ -агоністами пролонгованої дії у пацієнтів з АХП з та без ожиріння.

**Матеріал і методи.** Для оцінки ефективності базисної інгаляційної терапії обстежено 40 хворих на

АХП (17 пацієнтів з ІМТ < 30 та 23 – з ожирінням (ІМТ  $\geq$  30), які отримали комбіноване лікування з використанням пролонгованих  $\beta_2$ -агоністів та іГКС. Аналіз результатів лікування проводили за САТ-тестом, опитувальником контролю над астмою (Asthma Control Questionnaire-5 — ACQ-5) та індексом BODE з урахуванням генетичних маркерів через місяць від початку лікування. Для оцінки розподілу генотипів і алелів між групами використовували двобічний тест Пірсона хі-квадрат ( $\chi^2$ ) та величину відношення шансів (ВШ) у межах 95% довірчого інтервалу (ДІ). Математичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми SPSS (Statistical Package for Social Science Statistics) 16.0.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Розподіл частоти генотипів за поліморфним варіантом C646G гена NR3C1 (rs41423247) у пацієнтів з АХП є таким: 25,00% осіб були носіями CC генотипу, у 40,00% обстежених осіб цієї групи виявлено генотип CG та ще у 35,00% - генотип GG. Водночас у групі хворих на АХП з ожирінням кількість осіб із генотипом GG була достовірно більшою, ніж у пацієнтів з АХП та ІМТ < 30 (11 проти 3;  $\chi^2 = 3,914, p = 0,048$ ). Розподіл частот генотипів за поліморфним варіантом C646G гена NR3C1 (rs41423247) у пацієнтів з АХП з та без ожиріння зображено на рисунку 1.

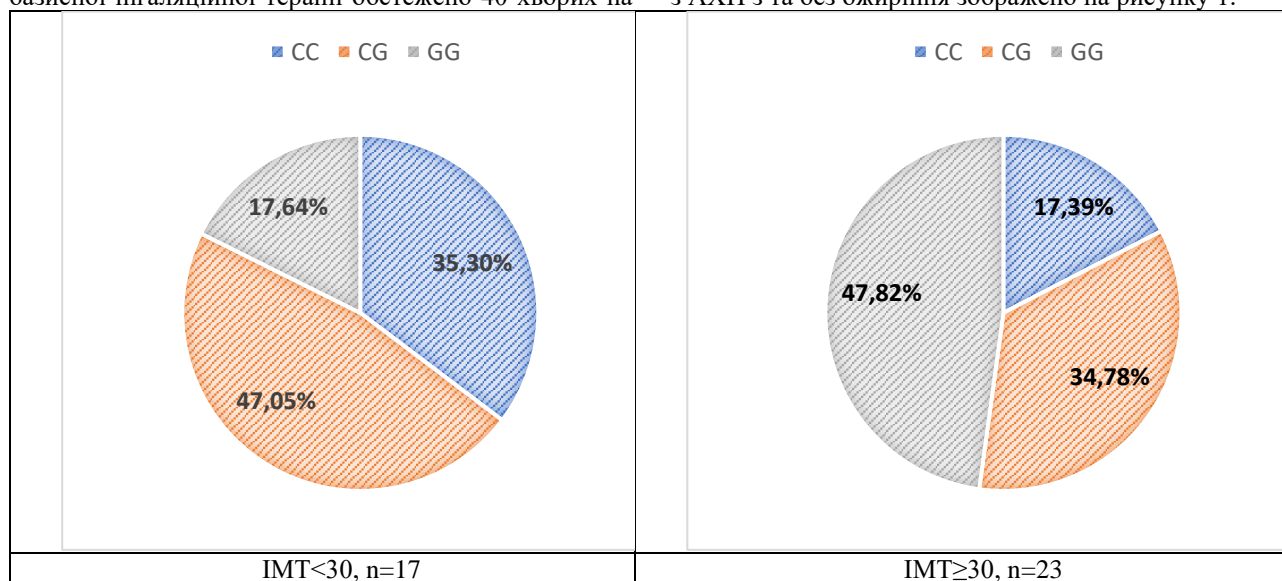


Рис.1. Розподіл частот генотипів за поліморфним варіантом C646G гена NR3C1 (rs41423247) у пацієнтів з астмою/ХОЗЛ перехрестом з та без ожиріння

## Оригінальні дослідження

Аналіз отриманих результатів продемонстрував, що у групі пацієнтів, які відзначали погіршення стану за шкалою САТ-тесту, виявлено високу частоту генотипу GG (80,00%), що вірогідно відрізнялася [ $\chi^2=17,293$ ;  $p<0,001$ ] від такої у групі пацієнтів із позитивною динамікою САТ, у яких генотип GG взагалі не траплявся (рис.2). Серед пацієнтів, які не відзначали покращання після лікування за САТ-тестом, частота генотипу CC становила 4,00%, генотипу CG – 44,00%, генотипу GG – 52,00%. Розподіл частот генотипів серед хворих, у яких базисної терапії був таким: 60,00% - пацієнти з генотипом CC та 40,00% - з генотипом CG. Частота алеля G у хворих із відсутністю покращання за шкалою САТ становила 0,96, алеля C – 0,44; у хворих із позитивною динамікою за шкалою САТ дані цифри становили 0,4 та 1 відповідно [ $\chi^2=7,721$ ;  $p=0,006$ ;

BP=5,000; 95%ДІ:1,547-16,163].

При аналізі динаміки кількості балів, отриманих за ACQ-5, результати були зіставними з такими, отриманими при оцінці САТ-тесту.

Подібні результати були отримані і при оцінці індексу BODE. Так, у хворих із негативною та відсутньою динамікою індексу BODE генотип GG виявлений у 59,1%, у той час як у групі пацієнтів із позитивною динамікою індексу BODE осіб із генотипом GG не виявлено [ $\chi^2=12,472$ ,  $p<0,001$ ; BP=24,556 (95 % ДІ: 2,752-219,100)]. У пацієнтів із генотипами CC та CG покращання стану після проведеної базисної терапії виявлено у 100,00% та 43,75% відповідно, що становило 55,55% та 38,88% відповідно у структурі хворих, із покращанням стану при оцінці за індексом BODE (рис.3).

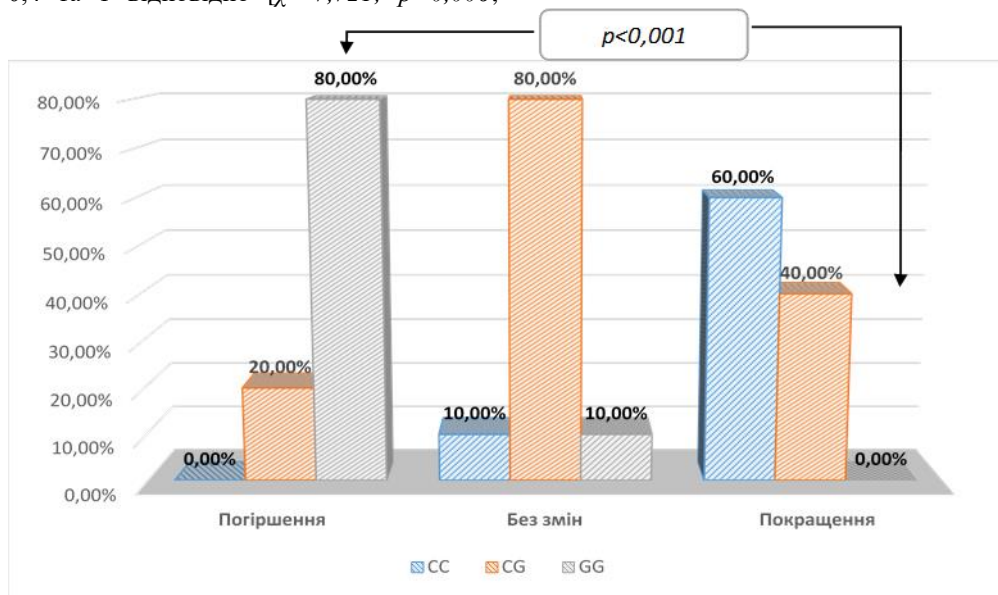


Рис.2. Динаміка САТ-тесту при лікуванні пацієнтів із астмою/ХОЗЛ перехрестом залежно від алельних варіантів гена NR3C1 (rs41423247)

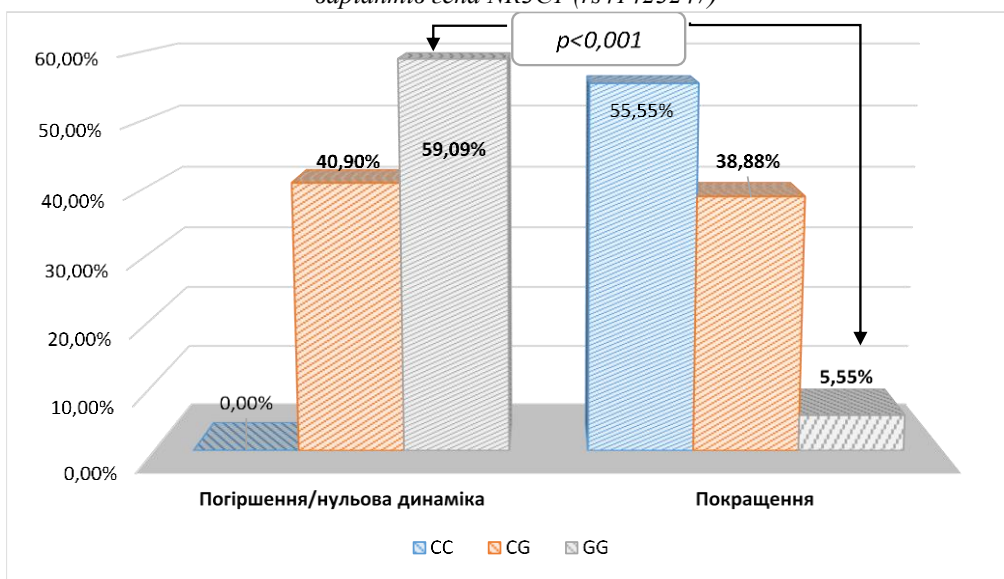


Рис.3. Динаміка індексу BODE при лікуванні пацієнтів із астмою/ХОЗЛ перехрестом залежно від алельних варіантів гена NR3C1 (rs41423247)

Частота алеля *G* у пацієнтів з негативною та нульовою динамікою індексу BODE становила 1 [ $\chi^2=15,690$ ,  $p<0,001$ ]; алеля *C* – 0,8 [ $\chi^2=12,472$ ,  $p<0,001$ ]; у пацієнтів із позитивною динамікою індексу BODE – 0,44 та 0,94 відповідно, різниця вірогідна [ $\chi^2=12,472$ ,  $p<0,001$ ;  $VP=24,556$  (95 % ДІ: 2,752-219,100)].

Серед обстежених нами пацієнтів із АХП всього виявлено 14 осіб із генотипом *GG* за геном *NR3C1* (*rs41423247*), у 13 з яких (92,85%) відзначена нульова або негативна динаміка стану на тлі застосування комбінованої терапії іГКС та  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії, згідно з оцінкою індексу BODE. При цьому, в одного пацієнта із вищезазначеним генотипом відзначали відсутність динаміки за САТ-тестом при позитивній динаміці індексу BODE. При аналізі клінічних та анамнестичних даних з'ясовано, що до початку лікування дані пацієнти мали коротший

термін захворювання, легший ступінь порушення функції дихання за класифікацією GOLD та меншу кількість балів за індексом BODE і шкалою САТ-тесту, порівняно з іншими хворими цієї ж групи.

При аналізі змін індексу BODE у пацієнтів без ожиріння ( $IMT<30$ ) при застосуванні схеми іГКС +  $\beta_2$ -агоністи тривалої дії негативну динаміку індексу BODE виявлено у 4 із 17 пацієнтів: 2 пацієнти із генотипом *CG* та 2 – із генотипом *GG* [ $\chi^2=3,767$ ,  $p=0,05$ ]. У групі хворих на АХП та ожирінням ( $IMT\geq 30$ ) за наявності генотипу *GG* спостерігалися прогресуючий перебіг захворювання або нульова динаміка на тлі призначеного лікування згідно з оцінкою індексу BODE. Водночас серед пацієнтів цієї ж групи з позитивною динамікою у відповідь на лікування за оцінкою індексу BODE, хворих із генотипом *GG* за геном *NR3C1* (*rs41423247*) не виявлено [ $\chi^2=5,856$ ,  $p=0,016$ ] (рис.4).

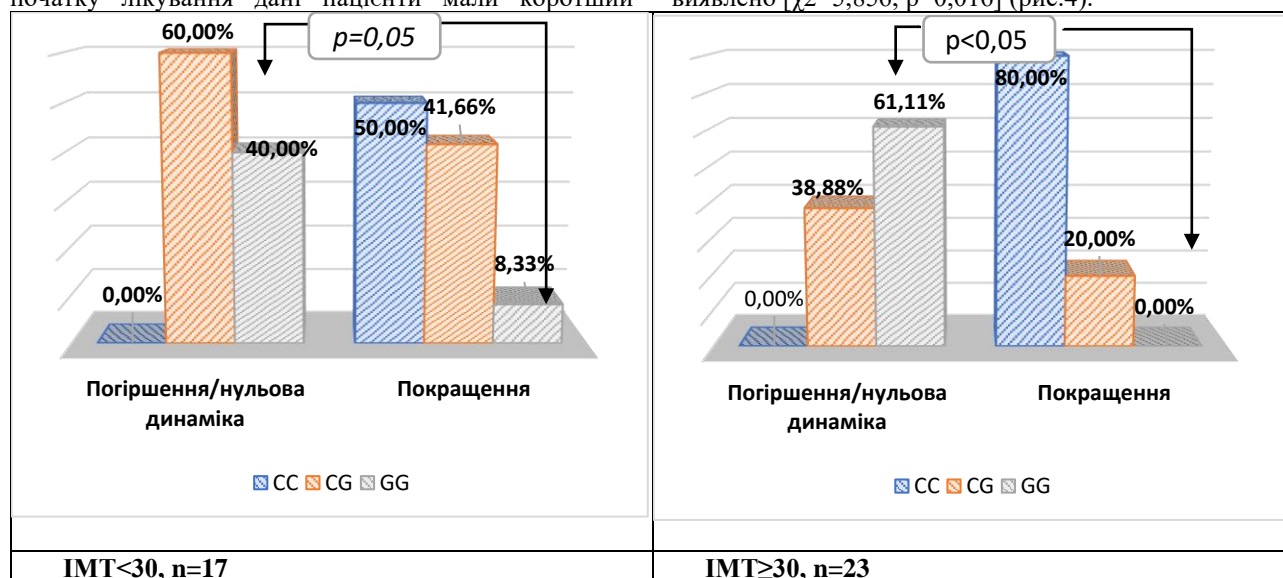


Рис.4. Динаміка індексу BODE при лікуванні пацієнтів із астмою/ХОЗЛ перехрестом з та без ожиріння залежно від алельних варіантів гена *NR3C1* (*rs41423247*)

**Висновки.** Отже, результати дослідження демонструють, що серед пацієнтів з астмою, хронічним обструктивним захворюванням легень та супутнім ожирінням кількість осіб із генотипом *GG* за геном *NR3C1* (*rs41423247*) є достовірно більшою, ніж у пацієнтів з астмою, хронічним обструктивним захворюванням легень та нормальною/надмірною масою тіла. Генотип *GG* за геном *NR3C1* (*rs41423247*) асоційований із негативною динамікою при застосуванні комбінованої терапії іГКС та  $\beta_2$ -агоністами тривалої дії та може слугувати прогностичним маркером для оцінки ризику відсутності ефекту від терапії за даною схемою перед її початком у хворих на астму/ХОЗЛ перехрест, особливо за коморбідності астми/ХОЗЛ перехрестом та ожиріння.

**Перспективи подальших досліджень** Отримані результати вказують на необхідність проведення подальших досліджень з метою вдосконалення терапевтичних підходів до ведення пацієнтів із

коморбідним перебігом АХП та ожиріння.

#### Список літератури

- Roman-Rodriguez M, Kaplan A. GOLD 2021 Strategy Report: Implications for Asthma-COPD Overlap. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2021 Jun 14;16:1709-15. DOI: 10.2147/COPD.S300902.
- Приступа ЛН, Кмита ВВ, Савченко ОВ. Vcl1 поліморфізм гена глюкокортикоїдного рецептора: асоціації з антропометричними та метаболічними показниками. Журнал клінічних та експериментальних медичних досліджень. 2013;2:121-30.
- Lengton R, Iyer AM, van der Valk ES, Hoogeveen EK, Meijer OC, van der Voorn B, et al. Variation in glucocorticoid sensitivity and the relation with obesity. Obes Rev. 2022;23(3):13401. DOI: 10.1111/obr.13401.
- Russo P, Tomino C, Santoro A, Prinzi G, Proietti S, Kisialiou A, et al. FKBP5 rs4713916: a potential genetic predictor of interindividual different response to inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a real-life setting. Int J Mol Sci. 2019;20(8):2024. DOI: 10.3390/ijms20082024.
- Sivapalan P, Borresen SW, Eklöf J, Klose M, Holm FS,

## Оригінальні дослідження

Feldt-Rasmussen U, et al. Adrenal suppression in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with glucocorticoids: Role of specific glucocorticoid receptor polymorphisms. PLoS One. 2022;17(2):e0262898. DOI: 10.1371/journal.pone.0262898.

6. Keskin O, Uluca Ü, Birben E, Coşkun Y, Ozkars MY, Keskin M, et al. Genetic associations of the response to inhaled corticosteroids in children during an asthma exacerbation. Pediatr Allergy Immunol. 2016;27(5):507-13. DOI: 10.1111/pai.12566.

7. Sivapalan P, Borresen SW, Eklöf J, Klose M, Holm FS, Feldt-Rasmussen U, et al. Polymorphisms of the Glucocorticoid Receptor Gene and Adrenal Suppression in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treated with Glucocorticoids for Acute Exacerbations. 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-126008/v1>. DOI: 10.1111/pai.12566.

**References**

1. Roman-Rodriguez M, Kaplan A. GOLD 2021 Strategy Report: Implications for Asthma-COPD Overlap. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2021 Jun 14;16:1709-15. DOI: 10.2147/COPD.S300902.

2. Prystupa LN, Kmyta VV, Savchenko OV. Bcl1 polimorfizm hena hliukokortykoidnoho retseptora: asotsiatsii z antropometrychnymy ta metabolichnymy pokaznykamy [Bcl1 polymorphism of the glucocorticoid receptor gene: associations with anthropometric and metabolic parameters]. Zhurnal klinichnykh ta eksperymental'nykh medychnykh doslidzhen'. 2013;2:121-30.

**Відомості про авторів**

**Гуйванюк О.А.** – аспірант кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна.

**Ступницька Г.Я.** – д-р.мед.наук, професор, професор кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб Буковинського державного медичного університету, м.Чернівці, Україна.

**Information about the authors**

**Huivaniuk O.A.** – post-graduate student of the Department of Propedeutics of Internal Diseases of Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

**Stupnytska H.Y.** –Doctor of Medicine, Professor, Professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine.

3. Lengton R, Iyer AM, van der Valk ES, Hoogeveen EK, Meijer OC, van der Voorn B, et al. Variation in glucocorticoid sensitivity and the relation with obesity. Obes Rev. 2022;23(3):13401. DOI: 10.1111/obr.13401.

4. Russo P, Tomino C, Santoro A, Prinzi G, Proietti S, Kisialiou A, et al. FKBP5 rs4713916: a potential genetic predictor of interindividual different response to inhaled corticosteroids in patients with chronic obstructive pulmonary disease in a real-life setting. Int J Mol Sci. 2019;20(8):2024. DOI: 10.3390/ijms20082024.

5. Sivapalan P, Borresen SW, Eklöf J, Klose M, Holm FS, Feldt-Rasmussen U, et al. Adrenal suppression in patients with chronic obstructive pulmonary disease treated with glucocorticoids: Role of specific glucocorticoid receptor polymorphisms. PLoS One. 2022;17(2):e0262898. DOI: 10.1371/journal.pone.0262898.

6. Keskin O, Uluca Ü, Birben E, Coşkun Y, Ozkars MY, Keskin M, et al. Genetic associations of the response to inhaled corticosteroids in children during an asthma exacerbation. Pediatr Allergy Immunol. 2016;27(5):507-13. DOI: 10.1111/pai.12566.

7. Sivapalan P, Borresen SW, Eklöf J, Klose M, Holm FS, Feldt-Rasmussen U, et al. Polymorphisms of the Glucocorticoid Receptor Gene and Adrenal Suppression in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treated with Glucocorticoids for Acute Exacerbations. 2020. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-126008/v1>.

*Надійшла до редакції 04.09.22*

*Рецензент – проф. Сидорчук Л.П.*

*© О.А. Гуйванюк, Г.Я. Ступницька, 2022*